

# Patofiziologija hiperadrenokorticisma i hipoadrenokorticisma u pasa i mačaka

---

**Telebar, Petra**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Veterinary Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Veterinarski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:178:786049>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-29**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Veterinary Medicine -  
Repository of PHD, master's thesis](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
VETERINARSKI FAKULTET

Petra Telebar

Patofiziologija hiperadrenokorticisma i hipoadrenokorticisma u pasa i mačaka

Diplomski rad

Zagreb, 2023.

Diplomski rad je izrađen na Zavodu za patofiziologiju Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Predstojnik: Prof.dr.sc. Maja Belić

Mentori: Prof.dr.sc. Mirna Robić

Prof.dr.sc. Maja Belić

Članovi Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

- 1.) prof.dr.sc. Romana Turk
- 2.) prof.dr.sc. Mirna Robić
- 3.) prof.dr.sc. Maja Belić
- 4.) prof.dr.sc. Andreja Prevendar Crnić (zamjena)

Zahvaljujem se prvenstveno svojoj mami Sanji na beskrajnoj podršci u svakom trenutku. Također, želim zahvaliti svojoj obitelji, prijateljima, kolegama i dečku. Posebno hvala mentoricama na podupiranju i pomaganju u pisanju ovog diplomskog rada. Hvala svima.

## SADRŽAJ

1. Uvod.....	1
2. Pregled rezultata dosadašnjih istraživanja.....	2
2.1. Fiziologija rada nadbubrežne žlijezde kod pasa i mačaka.....	2
2.2. Patofiziologija hiperadrenokorticisma.....	4
2.2.1. Klinička slika.....	7
2.2.2. Dijagnostika.....	13
2.2.3. Liječenje i prognoza.....	18
2.3. Patofiziologija hipoadrenokorticisma.....	21
2.3.1. Klinička slika.....	24
2.3.2. Dijagnostika.....	26
2.3.3. Liječenje i prognoza.....	31
3. Zaključci.....	33
4. Literatura.....	35
5. Sažetak.....	40
6. Summary.....	41
7. Životopis.....	42

## 1. Uvod

Endokrini sustav predstavlja skup stanica, tkiva i organa koji su rasprostranjeni po cijelom tijelu te luče kemijske supstance, odnosno hormone kojima se reguliraju brojne biološke funkcije organizma, uključujući kontrolu metabolizma i homeostaze. Jedan dio tog sustava predstavljaju i nadbubrežne žlijezde. Nadbubrežne žlijezde su parne žlijezde smještene retroperitonealno, kranijalno od prednjeg pola svakog bubrega. Anatomski i funkcionalno sastoje se od dva međusobno odvojena dijela, a to su kora i srž, čiji je omjer u građi u pravilu 2:1. Iz kore nadbubrežne žlijezde luče se kortikosteroidi, a iz srži katekolamini. Kora je vanjski dio nadbubrežne žlijezde, svijetlije boje, radijalno isprugana te se sastoji od tri sloja od kojih će svaki lučiti različite hormone. Vanjski sloj naziva se *zona glomerulosa/zona multiformis* anatomski je sigmoidalnog oblika, čini 15% ukupnog volumena kore te luči mineralokortikoidne hormone koji reguliraju metabolizam minerala i vode. Najvažniji predstavnik mineralokortikoida je aldosteron. Središnja zona naziva se *zona fasciculata* zauzima 80% volumena kore te je odgovorna za lučenje glukokortikoidnih hormona koji reguliraju metabolizam ugljikohidrata od kojih su najvažniji predstavnici kortizol i kortikosteron. Treća zona je *zona reticularis* koja čini 5% volumena kore te luči spolne steroidne hormone kao što su androgeni hormoni. Drugi dio nadbubrežne žlijezde predstavlja mekana srž, smeđe boje koja je okružena korom. Iz srži će se lučiti dva glavna hormona, adrenalin i noradrenalin.

Kada uslijed djelovanja različitih vanjskih stimulansa, patoloških procesa unutar organizma dođe do poremećenog lučenja hormona nastupaju patološka stanja koja se zajedničkim nazivom nazivaju endokrinopatije.

U ovom diplomskom radu obraditi ću endokrinopatije od velikog značenja u pasa i mačaka, hiperadrenokorticizam i hipoadrenokorticizam. Prvenstveno ću se bazirati na patofiziologiji nastanka ovih bolesti, uz kratak osvrt na fiziologiju, kliničku sliku, dijagnostiku te na kraju, postupak liječenja kod oboljelih životinja i prognozu bolesti.

## 2. Pregled rezultata dosadašnjih istraživanja

### 2.1. Fiziologija rada nadbubrežne žlijezde

Proizvodnja hormona kore nadbubrežne žlijezde regulirana je, a samim time i povezana s radom hipotalamusa i hipofize. Naime, kao odgovor na određeni stimulans, npr. stres hipotalamus će odgovoriti proizvodnjom adrenokortikotropnog (u daljnjem tekstu ACTHRH) stimulirajućeg hormona koji zatim djeluje na prednji režanj hipofize, odnosno adenohipofizu što rezultira lučenjem ACTH hormona koji zatim djeluje na nadbubrežnu žlijezdu i stimulira proizvodnju kortizola i malih količina androgena. Sam kortizol imati će potom učinak na lučenje ACTHRH iz hipotalamusa i ACTH hormona iz adenohipofize putem mehanizma povratne sprege što znači da ako ćemo u organizmu imati povećane količine kortizola, to će rezultirati smanjenim lučenjem navedenih hormona hipofize i hipotalamusa. ACTH regulira ključni dio sinteze kortikosteroida, koji se odvija u mitohondrijima, gdje će nastati iz kolesterola, koji je osnova za sintezu svih adrenokortikalnih hormona. Unutar mitohondrija i endoplazmatskog retikuluma provoditi će se kemijske reakcije, uglavnom hidroksilacije uz djelovanje enzima gdje će se u prvom stupnju uklanjati postrani lanac kolesterola iz kojeg će nastati pregnenolon. Tu reakciju katalizirati će enzim P-450<sub>scc</sub>, tj. odcjepljivač postranog lanca čiju će aktivnost upravo regulirati ACTH. Potom će iz pregnenolona nastajati adrenokortikalni hormon (SJAASTAD i sur., 2010.).

Najvažniji predstavnik mineralokortikoida, aldosteron ima vrlo važne učinke vezane uz homeostazu elektrolita. Tako će uzrokovati povećanu reapsorpciju natrija iz distalnih tubula i sabirnih cijevi bubrega tako da povećá broj natrij-kalijevih crpki u bazolateralnim membranama te broj ionski kanala za natrij i kalij u apikalnim membrana, debelog crijeva te izvodnih kanala žlijezda slinovnica i znojnica (KLEIN i PETERSON, 2010.). Zadržavanjem natrija povećavati će se volumen izvanstanične tekućine u organizmu te arterijski krvni tlak. Zadržavanje natrija utjecati će također na povećano izlučivanje kalija i vodika. Sama sekrecija aldosterona prvenstveno je regulirana djelovanjem angiotenzina II, najdjelatnijeg spoja renin-angiotenzin- aldosteron sustava (u daljnjem tekstu RAAS). Pad arterijskog tlaka rezultirati će povećanim izlučivanjem renina iz bubrega koji prevodi angotenzinogen u angiotenzin I, a koji potom, pod djelovanjem angiotenzin konvertaze prelazi u angiotenzin II, koji potiče lučenje aldosterona. Također će sekrecija biti regulirana izvanstaničnom koncentracijom kalija, tj. uslijed povećane koncentracije doći će do

depolarizacije stanice koje će rezultirati otvaranjem kalcijevih kanala i porastom unutarstanične koncentracije kalcija čime će se potaknuti sinteza aldosterona.

Najvažniji predstavnici spolnih hormona, dehidroepiandrosteron i androstendion važni su jer će se iz njih proizvoditi testosteron u ciljnim organima (SJAASTAD i sur., 2010.).

Srž nadbubrežne žlijezde proizvodi katekolamine čiji su najvažniji predstavnici adrenalin (epinefrin) i noradrenalin (norepinefrin). Važno je reći da u sekreciji hormona iz srži nadbubrežne žlijezde značajnu ulogu ima podraživanje preganglijskih živčanih vlakana simpatikusa, tako će se, na primjer, pojačano lučiti prilikom stresa. Gradivna osnova svih katekolamina je aminokiselina tirozin iz koje će djelovanjem enzima tirozin hidrosilaze nastati dihidroksifenilalanin. U utjecaju hormona na receptore važnu ulogu imaju adrenergični receptori ( $\alpha_1$  i  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$  i  $\beta_2$ ) na membrani stanice na koje se vežu katekolamini, a utjecaj katekolamina na stanice ovisiti će o količini različitih podtipova navedenih receptora, ali i o koncentraciji adrenalina i noradrenalina (SJAASTAD i sur., 2010.). Stoga katekolamini imaju različite učinke na različita tkiva u organizmu: povećanje glukogenolize i glukoneogeneze, porast koncentracije masnih kiselina u plazmi nastalih razgradnjom triglicerida, povećanje krvnog tlaka uslijed kontrakcije glatkomišićnih stanica u stijenci arteriola, povećanje frekvencije rada srca i kontraktilnosti miokarda, usporavanje prijenosa sadržaja kroz probavni trakt, dilatacija krvnih žila skeletnog mišićja kako bi se povećao dotok glukoze i kisika do tkiva (ASPINALL i CAPELLO, 2020.).



## 2.2. Patofiziologija hiperadrenokorticisma

Uzroci hiperadrenokorticisma se mogu se u ljudi podijeliti u dvije skupine, a to su oni ovisni o ACTH te oni neovisni o ACTH, a ista podjela može se koristiti i u životinja. Među uzroke ovisne o ACTH hormonu spadaju tumori hipofize, povećana ektopična produkcija CRH hormona te ACTH ovisna makronodularna hiperplazija koja se javlja kao posljedica kronične ACTH stimulacije. Među ACTH neovisne uzroke spadaju: adrenokortikalni tumori, ACTH neovisna makronodularna adrenalna hiperplazija, pigmentirana adrenalna nodularna hiperplazija te McCune – Albright sindrom (opisani u ljudi) (BENNAIM i sur., 2019.).

U jednog psa opisan je i hiperadrenokorticismam ovisan o prehrani, a neovisan o koncentraciji ACTH hormona (GALAC i sur., 2008.).

Glavni, a ujedno i najčešći uzrok hiperadrenokorticisma, koji se javlja u 85% pasa je tumor hipofize i to u 80% slučajeva *pars distalis hipofisae*, a manjim dijelom tumori potječu iz *pars intermedia*. Rezultiraju abnormalnom sekrecijom ACTH, tj. povećanom sekrecijom koja rezultira povećanjem koncentracije kortizola u organizmu te je djelovanje negativne povratne sprege poremećeno. Isto tako, kao posljedica pretjeranog lučenja ACTH dolazi do povećanja nadbubrežnih žlijezda, tj. javlja se hipertrofija nadbubrežnih žlijezda. U samoj patogenezi nastanka tumora hipofize zastupljene su dvije glavne teorije:

- 1.) povećana stimulacija od strane hipotalamusa, tj. povećana sekrecija CRH koja rezultira hiperplazijom te potom mutacija hiperplastičnih stanica koje potom formiraju adenome;
- 2.) mutacija pojedinačnih stanica koje rezultiraju klonalnom ekspanzijom (BEHREND, N.E., 2015.).

U ljudi tumori su podijeljeni s obzirom na veličinu na mikroadenome (< 10 mm promjera) te makroadenome (> 10 mm promjera) što kod životinja ne predstavlja optimalan način klasifikacije s obzirom da se veličina hipofize razlikuje ovisno o vrsti i pasmini.

Ektopični adrenokortikalni hormon sindrom koji obuhvaća tumore različitih tkiva i organa (npr. karcinom pluća, timom, medularni karcinom štitne žlijezde) koji rezultiraju produkcijom ACTH i na čiju sekreciju neće djelovati mehanizam negativne povratne sprege uslijed povišenih koncentracija kortizola. U literaturi kao najbolji primjer navodi se slučaj njemačkog ovčara starog

8 godina kojemu je bio dijagnosticiran hiperadrenokorticismom na temelju tipične kliničke slike, adrenalnog testiranja odnosno provođenja testa stimulacije deksametazonom gdje se razina kortizona nije smanjivala prilikom aplikacije kortikosteroida, utvrđenog bilateralnog povećanja nadbubrežne žlijezde putem ultrazvuka te povećanih koncentracija endogenog ACTH. Provela se transfenoidalna resekcija hipofize te potom histološka pretraga međutim nisu nađeni znakovi neoplazije te su klinički simptomi perzistirali nakon provođenja operativnog zahvata. Osim toga, koncentracija endogenog ACTH i dalje je bila visoka, povišio se omjer kortizola i kreatinina u urinu te je potom provedena kontrastna kompjuterizirana tomografija čime su utvrđene metastaze neuroendokrinog tumora koji je potjecao iz gušterače (GALAC i sur., 2005.).

U ACTH neovisne uzroke spada tumor same nadbubrežne žlijezde (karcinom i adenomi) koji se javlja u 15-20% dijagnosticiranih životinja te se najčešće javlja kao unilateralni, funkcionalni tumori. Adenomi će u pravilu biti okruženi s fibroznom kapsulom, žute do crvene boje, histološki će se sastojati od dobro diferenciranih stanica, koje formiraju trabekule. Uočavati će se procesi hematopoeze, fibrinski trombi te citoplazmatska vakuolizacija. Za razliku od adenoma, karcinomi će obično invadirati susjedna tkiva, npr. kaudalnu venu kavu, biti će također žuto-crvene boje. Sastojati će se od pleomorfnih stanica koje će formirati male grupe. Često će se javljati područja hemoragije. Od morfoloških karakteristika ističu se periferna fibroza, kapsularna invazija, trabekularni rast, nekroza te obično veličina  $> 2$  cm u promjeru. U krvi dolazi do povećanja koncentracije kortizola, neovisno o hipofizi, tj. neovisno o ACTH. Uslijed povišenih koncentracija kortizola mehanizmom povratne sprege inhibira se lučenje hormona hipotalamusa i hipofize što će rezultira njihovim smanjenjem koncentracijama, a time i smanjenom stimulacijom nadbubrežne žlijezde koja nije zahvaćena tumorom što rezultira njezinom atrofijom. Iako se malo zna o samoj patogenezi adrenalnih tumora, smatra se da se ona događa kao posljedica deplecije enzima koji su odgovorni za pretvorbu prekursora kortizola u kortizol. U jednog psa pasmine mađarska vižla, starosti šest godina opisan je i hiperadrenokorticismom ovisan o prehrani sa sumnjom na promjene želučanih inhibitornih polipeptidnih receptora. Pas je pokazivao kliničke znakove hiperadrenokorticismom, povišene koncentracije kortizola, niske koncentracije endogenog ACTH te nije bilo dokaza o adrenalnoj neoplaziji na slikovnoj dijagnostici iako se utvrdilo obostrano povećanje nadbubrežne žlijezde. Osim toga u dijagnostici se primijenila i metoda koja se koristi u humanoj medicini, aplikacija oktreotida prije hranjenja kako bi se spriječilo povećanje koncentracije kortizola (GALAC i sur., 2008.).

Uzrok hiperadrenokorticisma može biti i jatrogen. U literaturi se navodi slučaj kuje, bichon frisea stare 6 godina koja se u veterinarsku kliniku prezentirala sa simptomima dahtanja, kašljanja te povećanog umaranja. Na kliničkom pregledu uočen je tanki dlačni pokrivač, distenzija abdomena te tanka koža nad abdomen te palpatorno povećana jetra. U anamnezi je bila navedena dugotrajna terapija prednizonom, kortikosteroidom stoga je proveden test stimulacije ACTH čime je potvrđena dijagnoza. Osim toga utvrđene su promjene na dišnom sustavu prilikom provođenja slikovne dijagnostike koje uključuju kalcifikaciju trahealnih prstena te bronhijalnih stijenki koji objašnjavaju navedene simptome u ove životinje (BLOIS i sur., 2009.). Dakle, hiperadrenokorticismam može biti posljedica dugotrajnog korištenja kortikosteroida u terapiji drugih bolesti.

Kod mačaka jatrogeni hiperadrenokorticismam se izrazito rijetko dijagnosticira. Smatra se da je razlog tome da mačke rijetko pokazuju kliničke simptome, usprkos dugotrajnoj glukokortikoidnog terapiji, koji su slični onima u pasa. Etiološki se hiperadrenokorticismam mačaka također dijeli na ovisan o hipofizi i neovisan o hipofizi. Funkcionalni tumori nadbubrežnih žlijezda u mačaka uglavnom su adenomi (FELDMAN, E.C., 2015.).

### 2.2.1. Klinička slika hiperadrenokorticisma

U pravilu, hiperadrenokorticismam se javlja u srednjih do stariji dobnih kategorija pasa, > 6 godina starosti što je povezano s time da se tumori javljaju u starijih pasa, obično s više od 9 godina. Također postoji i pasminska predispozicija što znači da će se češće javljati u jazavčara, bigla, bostonskih terijera i boksera. Bolest koja je posljedica promjena na hipofizi češće će se javljati u srednje starih životinja dok će se ona uzrokovana adrenalnim tumorima javljati u starijih dobnih skupina. Bolest je češća u ženki nego u mužjaka u omjeru 3:1. Jednako često se javlja u mješanih kao i čistokrvnih pasmina.

Do kliničke manifestacije dolazi postepeno i obično bolest sporo napreduje, Najčešći klinički znakovi su: poliurija, polidipsija, polifagija, distenzija abdomena, alopecije, dahtanje, slabost miškulature.



Slika 1. Pas s hiperadrenokorticismom (<https://www.rvc.ac.uk/clinical-connections/adrenalectomy-for-pituitary-dependent-cushing-s>)

Poliurija/polidipsija (PU/PD) jedan je od najčešćih kliničkih manifestacija hiperadrenokorticismam, prilikom čega vlasnici životinja često navode povećanu potrebu za mokrenjem i noću, a javlja se u 80-85% pasa s dijagnosticiranim hiperadrenokorticismom. Također vlasnici navode kako vrlo često životinje uzimaju vodu 2-10 puta češće nego kad su bile

zdrave. Uzrok poliurije/polidipsije u pasa nije sasvim jasan, smatra se kako utjecaja ima poremećaj u osmoregulaciji i lučenje vazopresina koje je smanjeno u većini slučajeva te utjecaj glukokortikoida na vazopresin, odnosno smanjena osjetljivost bubrega na vazopresin. Isto tako uzrok može biti i pritisak tumora na hipofizu/hipotalamus koji rezultira pojavom diabetesa insipidusa. Osmotska diureza kao posljedica glukozurije može biti jedan od mehanizama nastanka. Javlja se i povećana učestalost infekcija mokraćnog sustava uz lipidozu i ateroskerozu u glomerulima bubrega s obzirom da glukokortikoidi utječu na glomerularnu i tubularnu funkciju s potencijalnim razvojem proteinurije i albuminurije (JURKIĆ KRSTESKA i sur., 2018.).

Polifagija je uzrokovana izravnim učinkom glukokortikoida (koji se ne javlja u mačaka) i vrlo često dolazi do pojave da su psi konstantno gladni, ponekad jedu i smeće, mole za hranu. Ponekad vlasnici navode vizualno povećanje tjelesne mase koje je zapravo posljedica akumulacije tjelesne masti.

Još jedan od tipičnih simptoma je pojava proširenog abdomena koji nastaje kao posljedica akumulacije masnog tkiva, slabljenja abdominalne muskulature kao posljedice izravnog djelovanja kortizola, povećanja jetre uslijed depozita glikogena (u ovom slučaju patologija se naziva “steroid hepatopathy”) i ponekad kao posljedica povećanja mokraćnog mjehura uslijed povećanog pijenja vode. Povećana jetra lako se može palpirati uslijed oslabljenih mišića abdomena. Jetra je blijeda i mekana, povećana je veličina hepatocita te se uočava pojava vakuola u jetri (BEHREND, N.E., 2015.).



Slika 2. Povećanje abdomena kod psa s hiperadrenokorticizmom

(<https://bowwowinsurance.com.au/pet-care/diseases-conditions/hyperadrenocorticism-cushings-disease/>)

Uočena je intolerancija tjelesne aktivnosti i brzo umaranje za koje se smatra da je posljedica slabosti mišića uslijed katabolizma proteina. Životinje se vrlo često ne mogu penjati stubama ili skočiti u auto te ne mogu stajati dulje vrijeme, tj. javlja se letargija. Javljaju se razne miopatije uključujući varijacije u veličini vlakana, fokalne nekroze, razdvajanje vlakana (BRAUND i sur., 1980.).

Također, jedna od najčešćih kliničkih znakova su kožne promjene (piodermija, tanka koža, komedoni, hiperpigmentacija). U jednom istraživanju dokazano je da su se kožne promjene u 60 ispitanih pasa javila u 100% slučajeva. Kožne promjene ponekad se javljaju bez sistemskih znakova bolesti. Najčešće se javljaju u obliku gubitka dlake koji je posljedica atrofija dlačnih folikula i akumulacije keratina. Isto tako rast dlake nakon brijanja je produžen, uslijed antiproliferativnog učinka glukokortikoida na fibroblaste javlja se epidermalna atrofija, češće se javlja pioderma uslijed raznih učinaka glukokortikoida na organizma, uključujući i imunosupresiju. Vrlo često nakon vađenja krvi na mjestima vađenja nastaju hematomi koji su posljedica atrofije subkutanog tkiva, tanke, osjetljive kože i usporenog cijeljenja. Ponekad se može javiti i *calcinosis cutis* čija etiologija nije poznata (ZUR i STEPHEN, 2011.).

Hiperpigmentacija se javlja u difuznom ili fokalnom obliku i posljedica je povećanja broja melanocita u slojevima kože.



Slika 3. Kožne promjene kod hiperadrenokorticisma(<https://www.dechra.co.uk/companion-animal/endocrinology/canine-cushings-syndrome>)

Dahtanje i otežano disanje se javljaju kao posljedica slabosti respiratorne muskulature, a uslijed akumulacije abdominalne masti i povećanja jetre, povećan je pritisak na dijafragmu. Može se javiti mineralizacija plućnog parenhima te pulmonarna tromboembolija (BEHREND, N.E., 2015.).

Od promjena na reproduktivnom sustavu uočene su promjene na testisima u smislu atrofije i smanjenog libida uslijed smanjenje koncentracije testosterona te hipertrofija klitorisa u ženki. U jednom istraživanju dokazana je i hiperprolaktinemija (MEIJ i sur., 1997.).

Često kod pasa s hiperadrenokorticismom dijagnosticirana je i sistemska hipertenzija koja može rezultirati pojavom sljepoće uslijed intraretinalnih krvarenja i odvajanja rožnice. Smatra se da je to također posljedica povećane koncentracije kortizola uslijed čega dolazi do povećanja učinka mineralokortikoida s obzirom da enzim 11-beta hidroksterooid dehidrogenaza nije u mogućnosti pretvoriti velike količine kortizola u kortizon na ciljnim stanicama (BENNAIM i sur., 2019.). Osim toga mogu se javiti i neki neurološki simptomi koji su obično posljedica pritiska



neoplazija na strukture u mozgu: npr. napadaji, ataksija, anizokorija, tupost, inapetencija, anoreksija, kruženje.

Uslijed rupture adrenalnih tumora može nastupiti akutno krvarenje u abdomenu uz znatno akutno pogoršanje kliničkog stanja koje zahtjeva hitnu intervenciju (WHITTEMORE i sur., 2001.).



Slika 4. Pas s hiperadrenokorticismom (<https://bowwowinsurance.com.au/pet-care/diseases-conditions/hyperadrenocorticism-cushings-disease/>)

Kod mačaka se bolest također javlja u starijoj životnoj dobi. Iz jednog istraživanja, čak 55% mačaka javilo se u veterinarsku kliniku zbog “nemogućnosti kontrole *diabetesa mellitusa*”, osim toga javili su se simptomi letargije, poliurije/polidipsije, gubitka tjelesne mase, povećanje abdomena, gubitak mišićne mase, hepatomegalija koji su utvrđeni i na kliničkom pregledu. Najčešće se PU/PD javlja u mačaka koje imaju i *diabetes mellitus* kao postavljenu dijagnozu stoga će PU/PD biti posljedica osmotske diureze zbog glukozurije. Kod mačaka, kao posljedica katabolizma proteina javlja se promjene u hrskavici i građi tetiva stoga će se ponekad javiti i simptom “zakrivljenog uha”. Kao posljedica promjena na kolagenu dolazi i do pojave izrazito tanke kože koja rezultira pojavom abrazija prilikom čišćenja (FELDMAN, E.C., 2015.).





Slika 5. Mačka s kliničkim znakovima hiperadrenokortizma  
(<https://icatcare.org/advice/hyperadrenocorticism-cushings-disease/>)

### 2.2.2. Dijagnostika hiperadrenokorticisma

U svrhu postavljanja dijagnoze hiperadrenokorticisma izrazito je bitno uzeti pravilnu i detaljnu anamnezu od vlasnika životinje, potom klinički pregledati životinju kako bi se uočili određeni klinički simptomi koji upućuju na navedenu dijagnozu, a potom je potrebno iz krvnog uzorka napraviti hematološke odnosno biokemijske pretrage, pretragu urina te po mogućnosti i ultrazvučnu pretragu.

U hematološkom nalazu kod pasa s hiperadrenokorticismom najčešće se nalazi takozvani "stresni leukogram" koje karakterizira leukocitoza s neutrofilijom, monocitozom, eozinopenijom i limfopenijom potom i povećani broj trombocita. Neutrofilija, monocitoza i limfopenija su posljedica djelovanja steroida: demarginacije neutrofila i monocita, pojačanog izlaska iz depoa koštane srži i smanjene emigracije u tkiva. Osim toga javlja se i eritrocitoza za koju se smatra, isto kao i za trombocitozu, da je posljedica izravne stimulacije koštane srži. Kao uzrok još se navodi i potencijalna dehidracija koja se razvija usred poliurije, te sekundarno kao posljedica hipoksemije koja nastaje uslijed slabljenja dišne muskulature s posljedičnim smanjenjem dubine i frekvencije disanja ili pulmonarne tromboembolije (BENNAIM i sur., 2019.).

Od serumskih biokemijskih pretraga u dijagnostici hiperadrenokorticisma najveći značenje ima ALP, odnosno alkalna fosfataza koja će prema jednom istraživanju kod pasa s hiperadrenokorticismom biti povišena u 80-90% životinja. Osim alkalne fosfataze u pasa iz seruma može se mjeriti i jedinstvena pseća kortikosteroidima inducirana alkalna fosfataza koja se izlučuje iz kanalikularnih membrana hepatocita. Međutim zbog slabe specifičnosti se ne koristi u dijagnostici jer je ona često povezana s povišenjem ALP-a koji ne mora biti povezan s bolesti nadbubrežne žlijezde. Osim vrijednosti ALP-a kod hiperadrenokorticisma obično su povišene i vrijednosti ALT-a, koje su posljedice oštećenja hepatocita, akumulacije glikogena ili poremećaja u protoku krvi kroz jetru, budući da glukokortikoidi stimuliraju lipolizu, kod 90% oboljelih životinja javlja se hiperkolesterolemija, a često i hipertrigliceridemija. Osim toga, glukokortikoidi povećavaju glukoneogenezu odnosno povećavaju koncentraciju glukoze u krvi i često se javlja hiperglikemija. S obzirom da kod hiperadrenokorticisma nalazimo poliuriju vrlo često su nam vrijednosti ureje snižene, a javlja se i hipofosfatemija. Pre- i post- prandijalne vrijednosti žučnih kiselina obično su povišene uslijed utjecaja glukokortikoida na jetru. Od promjena u koncentraciji elektrolita obično se nađu hipernatrijemija, hipokloremija i hipokalijemija. Isto tako, važno je imati

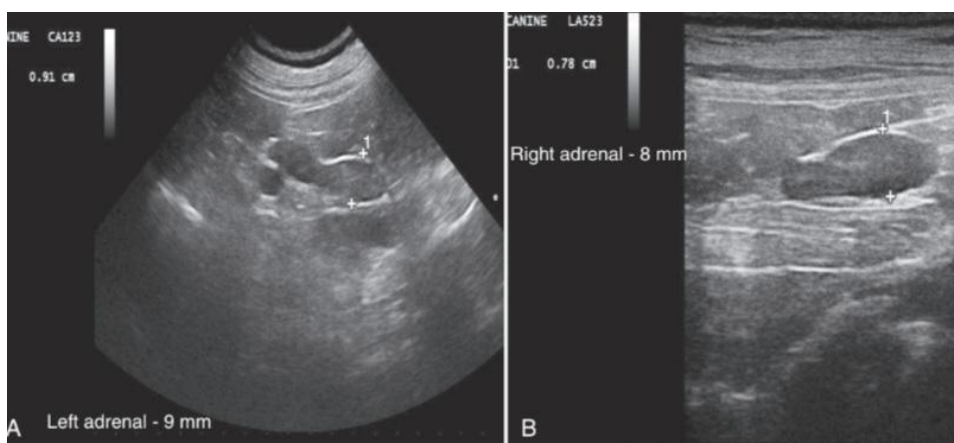
na umu da se kortizol luči epizodički što znači da mjerenje bazalnih koncentracija kortizola bez prethodne stimulacije neće biti od značenja u dijagnostici (KEMPPAINEN i SARTIN, 1984.).

Kod mačaka najvažnija biokemijska promjena je hiperglikemija, najčešće ne dolazi do značajnih porasta u koncentraciji jetrenih enzima kao ni razine kolesterola. Koncentracije ureje gotovo nikad nisu snižene, već povišene te specifična težina mokraće obično nije niža od 1.020.

U analizi urina obično je specifična težina manja od 1015, odnosno psi obično imaju razrijeđen urin. U više od 50% bolesnih pasa javlja se i proteinurija uz mikroalbuminuriju i albuminuriju čiji se uzrok ne zna, međutim smatra se da utjecaj ima sistemska hipertenzija. Vrlo često javljaju se i urinarne infekcije koje se javljaju kao posljedica imunosupresije izazvane glukokortikoidima i pogoršavaju se zbog glikozurije koja potiče rast mikroorganizama. One ponekad bivaju “pritajene” s obzirom da povišene koncentracije kortizola vrše supresiju upale i samim time pojavu kliničkih simptoma (BEHREND, N.E., 2015.).

Sljedeći korak u dijagnostici hiperadrenokorticisma je rendgenološka odnosno ultrazvučna pretraga. Iako nije ključna za postavljanje dijagnoze hiperadrenokorticisma, rendgenološka pretraga može biti korisna radi utvrđivanja određenih patologija koju upućuju na bolest, a to su naprimjer, hepatomegalija, akumulacija masnog tkiva koja se osobito dobro primjećuje kod aplikacije kontrastnog sredstva, osteopenija koja se može i ne mora pojaviti, *calcinosis cutis*, mineralizacija i kalcifikacija bronhalnog tkiva, pojava adrenalnih tumora (moraju biti veći od 2 cm da bi se mogli uočiti) koji su osobito dobro vidljivi ako su kalcificirani. Ultrazvučna pretraga je od većeg značenja u odnosu na rendgenološku iako je ona često ograničena uslijed veličine životinje, fizičke konstitucije, mineralizacije bubrega ili abdominalne limfadenopatije (BEHREND, N.E., 2015.). Same nadbubrežne žlijezde obično su vidljive na ultrazvuku. Lijeva će biti oblika kikirija, a desna V oblika. Najvažniji kriterij za određivanje veličine je zapravo debljina samih žlijezda te se kao kriterij uzima dijametar od 7.4 mm. Sve što je veće od 4 cm upućuje na neoplaziju. Iako je teško diferencirati adenome od karcinoma, u slučaju da tumor prodire u venu cavu caudalis ili ako su nađene metastaze na jetri smatra se kako je vjerojatno riječ o karcinomu. Međutim ultrazvučna dijagnostika može nam poslužiti kao dodatna pretraga s obzirom da se ne može jasno razlučiti funkcionalna nadbubrežna žlijezda od naprimjer hiperplazije ili feokromocitoma (PAGANI i sur., 2016.). Kao dodatne metode u slikovnoj dijagnostici koriste se

komputerizirana tomografija i magnetska rezonanca koje omogućuju i diferencijaciju samih tumora na hipofizi odnosno adrenalnih tumora (AURIEMMA i sur., 2009., EMMS i sur., 1986.)



Slika 6. Ultrazvučna pretraga- bilateralno povećanje nadbubrežnih žlijezda kod psa oboljelog od hiperadrenokorticismusa uslijed tumora na hipofizi (BEHREND, N.E., 2015.)

Nakon ovih provedenih pretraga potrebno je provesti metode dijagnostike kojima se nastoji potvrditi bolest. U slučaju potvrde bolesti potrebno je odrediti potječe li bolest iz hipofize ili je posljedica promjene na samoj nadbubrežnoj žlijezdi. Glavni način dijagnostičkih postupaka je određivanje koncentracije kortizola u plazmi, serumu ili urinu (BEHREND, N.E., 2015.).

U svrhu dijagnostike prvi test koji se provodi je omjer kortizola i kreatinina u urinu. Riječ je o jednostavnom, brzom testu čiji je senzibilitet oko 90% što znači da ako nam je kod životinje omjer normalan, mala je vjerojatnost da se uistinu radi o hiperadrenokorticismusu. Test se temelji na činjenici da je koncentracija kortizola u urinu ovisna o njegovoj koncentraciji u krvi, a s obzirom da je izlučivanje kreatinina relativno stabilno i konstantno, može se dobiti informacija o količini kortizola koji se izlučuje. Princip izvođenja testa je da se uzme preferabilno jutarnji urin koji je rezultat višesatne produkcije te se isti centrifugira i uzima se barem 1 ml supernatanta. Isto tako uzorak mora biti uzet barem 2 dana nakon posjeta veterinarskoj ambulanti, kako bi se smanjio utjecaj stresa na rezultate testiranja. Ako je rezultat normalan ili povišen ( $> 10 \times 10^{-6}$ ) potrebno je provoditi daljnje testiranje. Kod mačaka referentne vrijednosti su u pravilu više nego kod pasa. Razlog leži u tome da mačke imaju više stupanj glomerularne filtracije i manju sposobnost reapsorpcije slobodnog kortizola (GOOSSENS i sur., 1995.).

Adrenokortikotropni stimulacijski test jedan je od glavnih načina dijagnostike jatrogenog hiperadrenokorticisma te je način praćenja liječenja hiperadrenokorticisma. Osjetljivost testa je od 57% do 95%. Princip izvođenja je jednostavan i provodi se na način da se sintetski ACTH aplicira, te se uzima uzorak krvi prije i sat vremena nakon aplikacije i potom se mjeri koncentracija kortizola u plazmi. Kod mačaka uzorak se uzima 60, 90, 120 i 180 min nakon aplikacije. Najčešće se koristi sintetski pripravak *cosyntropin* ili *tetracosactide acetat* u koncentraciji od 5 µg/kg apliciran intravenski (FRANK i sur., 2000.). Kod mačaka se koristi doza od 125 µg/mački. Ako se koriste kombinirani pripravci potrebno je uzimati uzorak prije i sat odnosno dva sata nakon aplikacije. Interpretacija rezultata vrši se s obzirom na referentne vrijednosti koje ovise o pojedinom laboratoriju. Kod mačaka smatra se da vrijednosti više od 19 µg/dl predstavljaju pozitivan nalaz. Kod hiperadrenokorticisma u pravilu će koncentracije kortizola rasti u odnosu na referentne vrijednosti dok će kod jatrogenog hiperadrenokorticisma one padati. Objašnjenje ovakve pojave leži u tome da uslijed egzogene aplikacije glukokortikoida dolazi do supresije adrenalnog korteksa. Osim toga, niže vrijednosti od referentnih mogu se javiti i kod: korištenja lijekova koji izazivaju smanjenje lučenja kortizola (npr. ketokonazol), korištenja nevaljanih ACTH pripravaka, uzimanje uzoraka nakon aplikacije na nepravilan način (npr. u krivo vrijeme), preniske doze apliciranog ACTH, kod spontanog hipoadrenokorticisma, kod životinja s adrenalnim tumorima (npr. adrenalnim tumor luči progesterin ili kortikosteron koji suprimira lučenje kortizola jer se vežu na njegove receptore i aktiviraju negativnu povratnu spregu).

Sljedeći test koji se koristi u dijagnostici i koji ima visoku osjetljivost (85%-100%) je "low-dose dexamethasone test" gdje će se aplicirati deksametazon ili deksametazon natrijev fosfat u dozi od 0.01 do 0.015 mg/kg intravenski i potom će se uzorak uzimati za 4-8h. Princip testa je da kod aplikacije egzogenog kortikosteroida kod zdravih životinja dolazi do negativne povratne sprege i smanjenog lučenja ACTH kroz period od 24h do 48h koji zatim rezultira i smanjenim koncentracijama kortizola što se neće dogoditi u slučaju da je životinja oboljela od hiperadrenokorticisma. U jednom istraživanju kod 5 pasa s tumorom hipofize došlo je do pojave da je koncentracije kortizola iz uzorka uzetog nakon 4h od aplikacije bila povišena, a nakon 8h unutar referentnih vrijednosti što se naziva "inverse pattern" (MUELLER i sur., 2006.). Kod mačaka je potrebno koristiti više doze za postizanje efekta (0.1 mg/kg).

Nakon što se uz pomoć navedenih “screening” testova utvrdila sumnja na hiperadrenokorticismam potrebno je provesti daljnje testove kojima se nastoji utvrditi je li on posljedica tumora hipofize ili adrenalnih tumora zbog toga jer se liječenje i prognoza razlikuju. Jedan od načina je ponovno spomenuti “low dose dexamethasone test”. Ako će koncentracija kortizola nakon 4h od aplikacije biti ispod laboratorijske granice (obično 30-40 nmol/l) ili ako su koncentracije nakon 4h ili koncentracije nakon 8h ispod 50% od bazalne vrijednosti riječ je o pituitarnom tumoru. Ako su obje koncentracije iznad laboratorijske granice i nijedna nije ispod 50% od bazalne vrijednosti moguće je da se radi ili o pituitarnom ili o adrenalnom tumoru. Osim “low dose” moguće je provoditi i “high dose dexamethasone” test gdje će se koristiti veće koncentracije deksametazona (0.1mg/kg) kod 75% pasa s pituitarnim tumorom izazvati supresija lučenja kortizola koja nije bila postignuta s nižim dozama. Ako će vrijednosti nakon 8h od aplikacije biti manje od laboratorijske granice smatra se da je riječ o pituitarnom tumoru. Ako su više, a uzorak uzet nakon 4h je niži od laboratorijskih granica i oba uzorka su manje od 50% bazalnih vrijednosti također je riječ o pituitarnom tumoru, a u suprotnom slučaju moguće je da se radi i o adrenalnom tumoru (FELDMAN i sur., 1996.).

Jedan od glavnih načina diferencijacije je li riječ o pituitarnom ili adrenalnom tumoru je mjerenje endogenog adrenokortikalnog hormona. Provodi se na način da se uzme uzorak krvi u epruvetu s EDTA, centrifugira kroz 15 min, a potom se odmah smrzava što je od ključne važnosti jer će proteaze brzo degradirati endogeni ACTH. Ako su vrijednosti manje od 10 pg/ml riječ je o adrenalnom tumoru, a više od 15 pg/ml o pituitarnom. Problem je ako su vrijednosti između, u takozvanoj “sivoj zoni” i tada se rezultat ne može interpretirati. Kod mačaka su referentne vrijednosti niže nego kod pasa (SMITH i FELDMAN, 1987.).

### 2.2.3. Liječenje i prognoza hiperadrenokorticisma

Metode liječenja i prognoza prvenstveno ovise o tome radi li se o pituitarnom ili adrenalnom tumoru. Odluka o liječenju mora se zasnivati na sveobuhvatnoj težini kliničkih simptoma i poboljšanja kvalitete života oboljenje životinje s obzirom da lijekovi koji se koriste u liječenju mogu imati određene nuspojave te vlasnik mora biti svjestan da je riječ o doživotnoj terapiji. Ako se radi o hiperadrenokorticismu ovisnom o hipofizi liječenje se temelji na primjeni lijekova trilostana i mitotana, isto tako može se provesti i hipofizektomija. Ako je riječ o hiperadrenokorticismu ovisnom o nadbubrežnim žlijezdama metoda izbora je adrenaletomija (BEHREND, N.E., 2015.)

Adrenaletomija je kirurški zahvat kojim se uklanja tumor nadbubrežne žlijezde koji izaziva lučenje kortizola. Ako se veterinar u dogovoru s vlasnikom odluči na zahvat, s obzirom na njegovu težinu i moguće postoperacijske komplikacije izrazito je bitno da ga provodi iskusan kirurg u veterinarskoj klinici s 24-satnom njegom. Naime, prije samog zahvata bitno je odrediti veličinu tumora. Kao što je već rečeno, tumori manje od 4 cm u pravilu su adenomi i samim time su bolje inkapsulirani i lakše operabilni. Ako imamo veći tumor, s potencijalnim metastazama ili invazijama okolnog tkiva bitno je razmisliti o svrsi samog zahvata s obzirom da su vrlo česte komplikacije u vidu npr. krvarenja ili nefrotomije, a i samo postoperacijsko preživljavanje je u pravilu dosta kratko (SCHWARTZ i sur., 2008.).

Hipofizektomija je mikrokirurški zahvat u kojem se transsfenoidalnim pristupom uklanja tumor na hipofizi prilikom čega je od velike važnosti rana dijagnostika. U pravilu najčešće se provodi na području Europe gdje je istraživanjima dokazano da rezultira značajnim produljenjem životinja oboljelih životinja. Neke od mogućih postoperacijskih komplikacija uključuju *diabetes insipidus*, hipernatrijemiju, *keratitis sicca* i sekundarni hipotireoidizam (YASUSHI, H., 2020.).

Prvi izbor medikamentoznog liječenja je mitotan. Riječ je visokodjelotvornom adrenokortikolitu koji će izazivati selektivnu nekrozu *zone fasciculata* i *zone reticularis*. Terapija je podijeljena u dvije glavne faze: prva faza je uvodna terapija, a druga održavajuća terapija. Izrazito bitno je voditi računa o ponašanju životinje, uzimanju hrane i vode i apetitu. U uvodnoj fazi početna doza je 40-50 mg/kg dva puta na dan u obliku tableta, uvijek s hranom. Ako dođe do pada apetita, povraćanja/proljeva, uzimanja vode manje od 60 ml/kg/dan ili ako proces traje do 8 dana potrebno je prekinuti terapiju i provesti ACTH stimulacijski test. Ako je rezultat ispod

referentnog intervala, terapija prestaje, retestira se ponovno kroz 2 tjedan, a ako kortizon nije mjerljiv mjeri se koncentracija Na/K (zbog mogućeg utjecaja lijeka na *zonu glomerulosu*, odnosno lučenje aldosterona koje može biti izrazito opasno). Ako je rezultat iznad referentnog intervala uvodna terapija se nastavlja kroz 3-7 dana ili dok ne prestanu klinički simptomi, uz ponovno provođenje ACTH testa nakon završetka (BEHREND, N.E., 2015.). Ako se jave komplikacije koje su najčešće posljedica brzog pada koncentracije kortizola (npr.gastrointestinalni poremećaji) ili ako rezultati ACTH testa nisu zadovoljavajući uvodi se terapija prednizolonom u dozi 0.2 mg/kg. Faza održavanja provodi se tijekom cijelog života životinja, uz preporuku redovitog provođenja ACTH stimulacijskog testa 1., 3. i 6. mjeseca nakon administracije terapije, odnosno svaka 3 mjeseca. Doza održavanja u pravilu je 50 mg/kg/tjedan oralno. Ako su post-ACTH koncentracije kortizola blago povišene doza se povisuje za 25% i životinja se ponovno testira nakon mjesec dana i ako su vrijednosti zadovoljavajuće ostaje na novoj terapiji. Ako su značajno povišene, ponovno se uvodi početna faza kroz 7 dana, nakon čega se ponovno testira i započinje s fazom održavanja, ali sada s 50% većom dozom. Ako se jave nuspojave, koje najčešće uključuju gastrointestinalne poremećaje terapija se prekida i započinje terapija prednizolonom u dozi 0.2 mg/kg, provodi se daljnja dijagnostika u svrhu detekcije problema te ACTH stimulacijski test (BEHREND, N.E., 2015.).

Drugi lijek koji se koristi u terapiji hiperadrenokorticismu je visokoučinkoviti trilostan. Djelovati će na način da izaziva supresiju adrenalnog enzima 3-beta-HSD te sintezu progesterona i kortizola. Kao i kod primjene mitotina, potrebno je voditi računa o mentalnom statusu životinje, uzimanju hrane i vode i prisutnosti apetita. Lijek se daje 1 mg/kg dva puta dnevno ili 2 mg/kg jednom dnevno, uz hranu. Stanje životinje kontrolira se promatranjem kliničkih simptoma i provođenjem ACTH stimulacijskog testa koji se preporuča 10-14 dana nakon početka terapije, a potom svaka 3 mjeseca. Prihvatljive koncentracije kortizola (pre i post) su od 30 do 150 nmol/l. Ako su one niže, terapija se obustavlja i ponovno aplicira sa sniženom dozom nakon 3-7 dana. Ako su koncentracije više bez pogoršanja kliničke slike životinja ostaje na zadanoj terapiji odnosno ako nisu, povećava se dnevna aplikacija lijeka (npr. s dva puta na dan na tri puta na dan). Ako se jave nuspojave, terapija se obustavlja kroz 3-5 dana, a potom ponovno započne (BEHREND, N.E., 2015.).



Osim navedenih lijekova u liječenju hiperadrenokorticisma može se koristiti i ketokonazol, derivat imidazola i antimikotik. Njegovom primjenom smanjuje se lučenje testosterona i kortizola bez utjecaja na mineralokortikoide. Terapija započinje oralnom aplikacijom s dozom od 5 mg/kg kroz 7 dana, ako se ne jave nikakve nuspojave doza se povećava na 10 mg/kg dva puta dnevno kroz 14 dana nakon čega se preporuča raditi ACTH stimulacijski test. Ako su nakon toga koncentracije niže od propisanog, doza se povisuje na 15 mg/kg dva puta na dan (FELDMAN i sur., 1990.).

Od ostalih lijekova koriste se još I L-deprenil, bromokriptin, kriptiheptadin, retinoična kiselina, metirapon i aminoglutamid (BEHREND, N.E., 2015.).

Kod mačaka liječenje se zasniva na primjeni trilostana ili operativnom liječenju. Na medicinsko liječenje trilostanom odlučuju se u slučaju da vlasnik odbije kirurško liječenje, ako postoje metastaze tumora, kada mačaka ima neke druge bolesti. Početna doza trilostana je 20-30 mg/mački oralno, jednom ili dvaput dnevno, uz hranu ili maksimalno pola sata nakon hranjenja. Ostali postupci vezani uz dijagnostiku i liječenje ne razlikuju se u odnosu na pse (FELDMAN, E.C., 2015.).

### 2.3. Patofiziologija hipoadrenokorticisma

Prvi puta hipoadrenokorticismam ili Addisonova bolest opisana je kod pasa i mačaka 1980-tih (WILLARD i sur., 1982.). Kao što je već opisano u poglavlju “Fiziologija rada nadbubrežne žlijezde” regulacija lučenja hormona iz nadbubrežne žlijezde biti će regulirana lučenjem hormona iz hipotalamusa koji zatim djeluje na prednji režanj hipofize koja svojim lučenjem ACTH regulira lučenje kortikosteroida, prvenstveno glukokortikoida iz nadbubrežne žlijezde. Kortizol će negativnom povratnom spregom djelovati na lučenje hormona iz hipotalamusa i hipofize i na taj način utjecati na koncentraciju kortikosteroida u organizmu. Kod ljudi, lučenje ACTH u pravilu će imati cirkadijalni ritam te će se najveća koncentracija lučiti ujutro dok kod životinja to nije utvrđeno, Kod životinja, u najvećoj mjeri, na lučenje kortikotropnog rilizing hormona (CRH) iz hipotalamusa djelovati će hipoglikemija, tjelesna aktivnost i stres. Osim tih faktora na lučenje ACTH utjecati će koncentracije arginin vazopresina, angiotensina II, vazoaktivnih peptida, atrijskog natriuretičnog faktora i kolekistokinina. Na lučenje mineralokortikoida ACTH će imati puno manji utjecaj, već će njihovo lučenje primarno regulirati odnos renin-angiotenzin i koncentracija kalija u plazmi. Tako će usred smanjenog volumena ekstracelularne tekućine doći do pojačanog lučenja renina iz jukstaglomerularnih stanica bubrega te će djelovanjem renina doći do pretvorbe angiotenzinogena u angiotenzin I, a potom u angiotenzin II koji će poticati pojačanu sintezu aldosterona. Povećane koncentracije kalija izravno će djelovati na nadbubrežnu žlijezdu i lučenje aldosterona (SJAASTAD i sur., 2010.).

Funkcije glukokortikoida već su navedene i uključuju na primjer: jetrenu glukoneogenezu i glikogenolizu, važni su u održavanju normalnog krvnog tlaka, pridonose normalnoj funkciji gastrointestinalne mukoze. U slučaju njihova nedostatka dolazi do pojave hipoglikemije, hipotenzije, proljeva, povraćanja, anoreksije, gubitka tjelesne mase, povećane mobilizacije proteina i masti koje dovode do slabosti mišića., pojave ulcera, krvarenja mukoze, upale i atrofije želučane mukoze. Faktori koji utječu na pojavu gastrointestinalnih simptoma su sljedeći: smanjeni motilitet, povećana vaskularna permeabilnost, smanjena perfuzija, hipovolemija i vaskularna staza (PETERSON i sur., 1996.).

Kao glavne funkcije aldosterona navode se: tubularna resorpcija natrija i klora uz izlučivanje kalija u distalnim tubulima, povećanje broja natrijevih i kalijevih kanala u sabirnim kanalićima te povećanje aktivnosti natrij-kalijeve adenozin trifosfataze u bazolateralnim membranama. Također

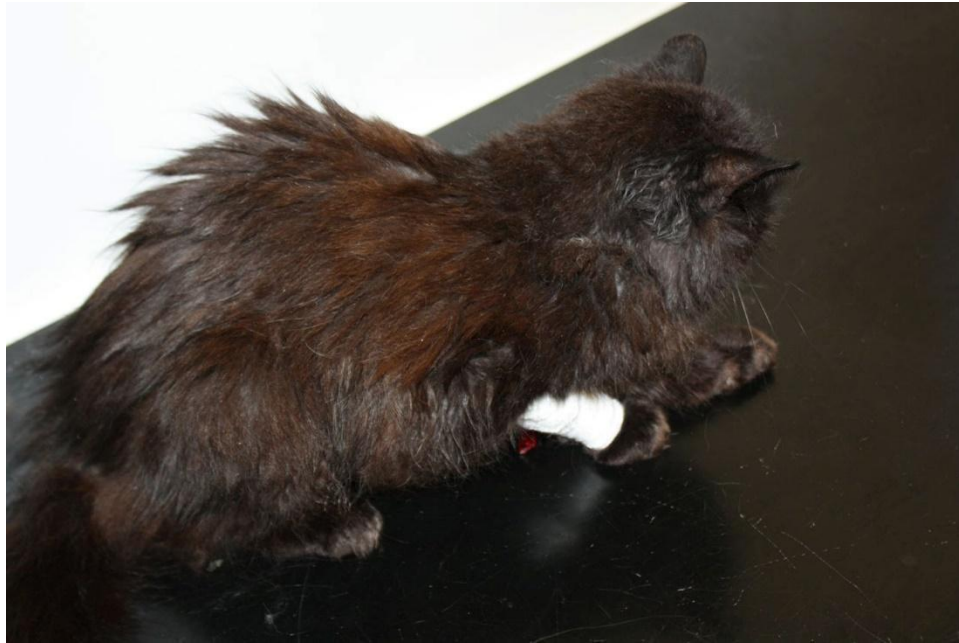
smanjuje koncentraciju natrija i povećava koncentraciju kalija u znoju i slini. Uslijed smanjenog lučenja aldosterona dolazi do pojave hiponatrijemije, hipokloremije, hiperkalijemije i posljedničnog razvoja metaboličke acidoze uslijed poremećaja u ravnoteži elektrolita. Smanjuje se volumen ekstracelularne tekućine uslijed nemogućnosti zadržavanja natrija i kalija koji potom dovodi do razvoja hipovolemije, hipotenzije, smanjene srčane akcije te smanjenja glomerularne filtracije. Kao posljedica natriureze dolazi do razvoja poliurije/polidipsije (SCOTT - MONCRIEFF, C.J., 2015.).

Hipoadrenokorticism se može podijeliti na primarni i sekundarni. Primarni hipoadrenokorticism gdje uzrok potječe iz same nadbubrežne žlijezde najčešće nastaje kao posljedica adenitisa, odnosno upale koja zahvaća nadbubrežnu žlijezdu koja je najčešće imunoposredovan te se najčešće radi o limoplazmacitarnom upalnom procesu. Osim toga, uzroci mogu biti određeni granulomatozni procesi koji dovode do destrukcije (npr. kriptokokoza, blastomikoza ili histoplazmoza), amiloidoza, hemoragični infarkti, metastaze, kao posljedica poliglandularnog autoimunskog kompleksa zajedno s hipotireoidizmom koji se javlja jako rijetko. Najčešće uzrok ostaje nepoznat, tj. radi se o idiopatskom hipoadrenokorticismu. Hemoragični infarkti najčešće nastaju kao posljedica neke traume, infekcije, nekroze ili koagulopatije. Metastaze su vrlo često posljedica karcinoma ili melanoma koji potječu iz pluća, mliječnih žlijezda, prostate, želuca ili gušterače. Osim toga razlikujemo i jatrogeni hipoadrenokorticism koji se javlja u slučaju terapije s trilostanom ili mitotanom koji je citotoksičan za nadbubrežnu žlijezdu i izaziva nekrozu (REUSCH i sur., 2007.). Trilostan također izaziva nekrozu adrenalna kao posledicu visokih koncentracija ACTH te se često u liječenju hiperadrenokorticisma dogodi barem jedna epizoda simptoma hipoadrenokorticisma.

Sekundarni hipoadrenokorticism nastaje uslijed određenih patologija odnosno patoloških procesa u hipotalamusu i hipofizi koje rezultiraju smanjenjem lučenjem hormona koji stimuliraju lučenje kortikosteroida. Najčešće je ono posljedica neoplazija, a rjeđe upala i traume. Drugi uzrok može ležati i u hipofizeaktomiji kao jednoj od metoda liječenja hiperadrenokorticisma. Isto tako, terapija egozgenim kortikosteroidima može dovesti do razvoja hipoadrenokorticisma zbog toga jer dolazi do spontane atrofije nadbubrežne žlijezde. Ono što je važno reći je da barem 90% nadbubrežne žlijezde mora biti uništeno da bi životinja pokazivala neke kliničke simptome te će

to rezultirati deficitom i glukokortikoida i mineralokortikoida (SCOTT - MONCRIEFF, C.J., 2015.).

U mačaka hipoadrenokorticism je rijetka bolest s tek opisanih 40-tak slučajeva u literaturi. Etiološki smatra se da je posljedica jatrogene adrenokortikalne atrofije odnosno da se javlja sekundarno kao posljedica limfoma u mačaka (PARNELL i sur., 1999.).



Slika 7. Mačka s hipoadrenokorticismom

(<https://bvajournals.onlinelibrary.wiley.com/cms/asset/7d7bab35-0da2-47fe-95be-455423280b7c/vrc2bf00283-fig-0002-m.jpg>)

### 2.3.1. Klinička slika hipoadrenokorticisma

Hipoadrenokorticismam je rijetka bolest u pasa, a još rjeđa u mačaka (WILLARD i sur., 1982., GIUDICE i sur., 2016.). Smatra se da ima genetsku osnovu. Pasmine koje su prema literaturi predisponirane za razvoj hipoadrenokorticisma su: standardna pudla, novoškotski retriever, bradati škotski ovčar i portugalski vodeni pas. Od svih oboljelih pasa 70% čine ženke. Kao što je već spomenuto, klinički simptomi su nespecifični, obično se javljaju naglo ili nastupaju polako i povezani su s nekim stresim događajem, npr. kirurški zahvat ili izložba. Klinički simptomi uključuju: rekurentne epizode gastrointerstinalnih simptoma, letargiju, povraćanje, proljev koji se u pravilu poboljšavaju po simptomatskoj terapiji. Osim toga navode se i anoreksija, slabost, gubitak tjelesne mase, drhtanje, poliurija, polidipsija, bolnost abdomena, hipovolemični šok, dehidracija. Rjeđe se javljaju neki neurološki simptomi kao naprimjer napadaji uslijed hipoglikemije, grčenje mišića, krvarenje u gastrointestinalnom sustavu. Na kliničkom pregledu obično su uočavaju slaba tjelesna kondicija, depresija, bradikardija, slabi puls, melena ili hematoheza, anemija (GRECO, D.S., 2007.).



Slika 8. Novoškotski retriever jedna je od pasmina predisponiranih za razvoj Addisonove bolesti (<https://www.northgateveterinary.com/site/blog/2021/02/28/addisons-disease-in-dogs-treatment>)

Usljed razvoja Addisonove krize, koja je najteža komplikacija bolesti, najčešće životinje dolaze s kliničkim simptomima hipovolemičnog šoka koji uključuju bradikardiju ili tahikardiju, kolaps, hipotermiju, slabi puls i skraćeno vrijeme punjenja kapilara.

U mačaka bolest se javlja podjednako u mužjaka i ženki, starosti 1-14 godina. Klinički simptomi su slični onima u pasa te najčešće uključuju letargiju, depresiju, anoreksiju i gubitak tjelesne mase, a uz to i povraćanje, poliuriju i polidipsiju. Kliničkim pregledom utvrđene su letargija, depresija, anoreksija, slabost, hipotermija, produženo vrijeme ponovnog punjenja kapilara i slabi femoralni puls (SCOTT - MONCRIEFF, C.J., 2015.).

### 2.3.2. Dijagnostika hipoadrenokorticisma

Nakon kliničkog pregleda potrebno je provesti laboratorijske pretrage. Tako će na hematološkom nalazu u pravilu naći neregenerativna, normocitna i normokromna anemija, eozinofilija, neutrofilija i limfocitoza. Anemija će se javiti kao posljedica smanjene produkcije crvenih krvnih stanica zbog smanjene koncentracije kortizola te također kao posljedica gastrointestinalnog gubitka krvi (MEDINGER i sur., 1993.). Na biokemijskom nalazu u pravilu često dolazi do pojave povišenih vrijednosti kreatinina i ureje, odnosno azotemije što je posljedica hipovolemije, hipotenzije i smanjene renalne perfuzije. Isto tako, vrijednosti ureje mogu biti i više u odnosu na vrijednosti kreatinina što je posljedica gastrointestinalnih krvarenja koji predstavljaju izvor supstrata za sintezu amonijaka. Uočava se također i hipoglikemija u oko 30% oboljelih pasa što može biti posljedica smanjene glukoneogeneze u jetri uslijed deficita glukokortikoida potom hipoalbuminemija i hipokolesterolemija koje se javljaju kao posljedica smanjene apsorpcije masti ili hepatopatije. Kao uzroci hipoalbuminemije navode se anoreksija, gastrointestinalno krvarenje, smanjena sinteza albumina uslijed hepatopatije te enteropatija s gubitkom proteina uslijed povećane vaskularne permeabilnosti. U biokemijskom nalazu također se povećavaju vrijednosti jetrenih enzima koje mogu biti posljedica razvoja imunoposredovanog hepatitisa ili nastaju sekundarno kao posljedica hipotenzije i smanjene tkivne perfuzije. U pravilu dolazi i do razvoja metaboličke acidoze koja je posljedica promjena u lučenje vodikovih iona. Najvažnija promjena je vezana uz mineralokortikoide odnosno odnose elektrolita u organizmu. U jednom istraživanju 96% pasa s hipoadrenokorticismu je bilo hiperkalemično te 81% hiponatrijemično (PETERSON i sur., 1996.). Kao što je već navedeno, javljaju se još i hipokloremija, hiperfosfatemija te hiperkalcemija (SCOTT - MONCRIEFF, C.J., 2015.). Kod pojedinih životinja, oko 30%, ne dolazi do elektrolitskih promjena te se to naziva atipični hipoadrenokorticism. U pravilu takve životinje su starije te klinički simptomi traju dulje. Izostanak elektrolitskih promjena može biti posljedica sekundarnog hipoadrenokorticism, destrukcije *zone glomerulose* i *zone reticularis*, početnih stadija drugih bolesti, povećano uzimanje soli čime se nadoknađuje natrij ili neke druge bolesti, npr. hipotireoidizam koje rezultiraju promjenama elektrolita. Hiponatrijemija i hiperkalemija u najvećoj mjeri su posljedica deficita aldosterona i samim time nemogućnosti bubrega da zadrži natrij što dovodi do povećanog gubitka tekućine, pomicanja kalijevih iona u ekstracelularni prostor, prerrenalne azotemije usred smanjene renalne perfuzije te progresivne hipovolemije (SCOTT - MONCRIEFF, C.J., 2015.). Hiponatrijemija je u manjoj mjeri posljedica deficita

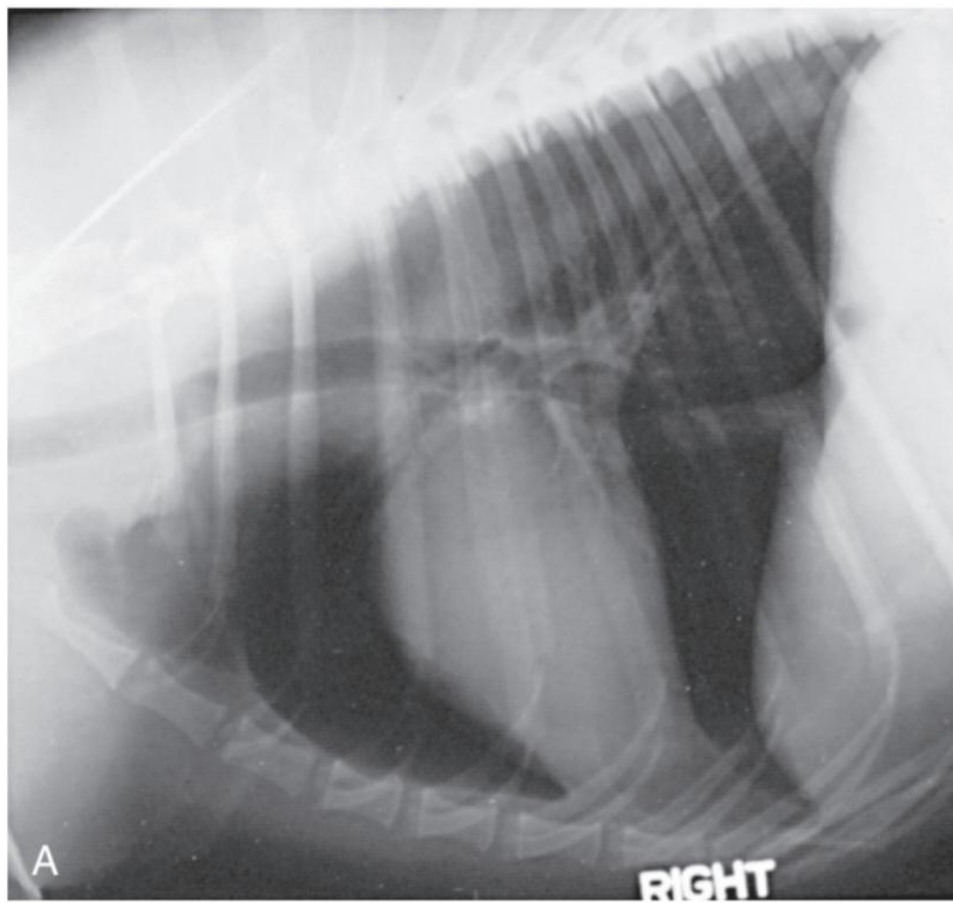
glukokortikoida zbog čega dolazi do povišene sekrecije vazopresina. Kao način brze okvirne dijagnostike koristi se omjer natrija i kalija koji je u pravilu od 27:1 do 40:1, kod hipoadrenokorticisma on će biti smanjen kod većine pasa. Diferencijalno dijagnostički u tom slučaju potrebno je isključiti bubrežne i urinarne bolesti te gastrointestinalne i respiratorne bolesti. Diferencijalno dijagnostički hiperkalemija i hiponatrijemija moraju se razlučiti od renalnih bolesti i bolesti urinarnog trakta (npr. hiperkalemija može biti posljedica akutnog zatajenja bubrega, uretralne opstrukcije, rupture mokraćnog mjehura ili uretera), potom gastrointestinalnih bolesti (npr. parazitarne bolesti kao što su trihuriasa i ankilostomiasa, intestinalne infekcije kao što je salmoneloza, torzija želuca te perforirani ulkusi, potom parvoviroza kod štenadi), takve elektrolitske promjene mogu se javiti i u slučaju oštećena tkiva prilikom operacija ili određenih trauma, hiperkalemija može biti i posljedica pankreatitisa, diabetičke ketoacidoze, aortalne tromboze te rhabdomiolize, potom pleuralne efuzije uslijed drenaže tekućine zbog gubitka natrija ili smanjenog volumena. Hiperkalemija može biti posljedica prevelikog intravenskog davanja kalija putem terapijske tekućine ili kontaminacije EDTA epruveta s kalijem (npr. akite imaju veće koncentracije kalija u eritrocitima). Također takve elektrolitske promjene uočavaju se i kod piometre, diseminiranih neoplazija, kongestivnog zatajenja srca i otrovanja gljivama. Hiperkalcemija javlja se kao posljedica smanjenog volumena, povećane intestinalne apsorpcije kalcija i smanjenog izlučivanja kalcija putem urina (ADAMANTOS i BOAG, 2008.).

Specifična težina mokraće je smanjena što je posljedica kroničnog gubitka natrija i nemogućnosti resorpcije vode.

Što se tiče slikovne dijagnostike, na rendgenološkim slikama kod pasa s hipoadrenokorticismom javljaju se mikrokardija, smanjena kranijalna lobarna pulmonarna arterija, mikrohepatija, sužena *vena cava caudalis*, ponekad se javlja i megaezofagus za kojeg se smatra da je posljedica utjecaja abnormalnih koncentracija natrija i kalija s posljedičnim utjecajem na neuromuskularnu funkciju ili je posljedica deficita kortizola s posljedičnim razvojem muskularne slabosti. Na ultrazvučnoj dijagnostici kod hipoadrenokorticisma uočava se smanjenje nadbubrežnih žlijezda s time da se ponekad desna nadbubrežna žlijezda niti ne može uočiti na ultrazvuku (HOERAUF i REUSCH, 1999.). Kriterij za sumnju na hipoadrenokorticism je debljina lijeve nadbubrežne žlijezde koja mora biti manja od 3.2 mm. S obzirom na važnost kalija u radu srca, također u svrhu dijagnostike može se provoditi i elektrokardiografija. Hiperkalemija



uzrokuje smanjenje membranskog potencijala i nadražljivosti čime dolazi do pojave mišićne slabosti i smanjenja srčanog rada. Hiperkalemija potencijalno će uzrokovati bradikardiju, ventrikularnu fibrilaciju i srčani arest stoga predstavlja po život opasno stanje. Promjene na elektrokardiogramu uključuju izraženiji T val i skraćenje QRS kompleksa. Kako se povisuju koncentracije kalija dolazi do produljenja PR intervala i širenja QRS kompleksa uz smanjenu amplitudu, daljnjeg širenja i potom gubitka P vala (kada je koncentracija kalija između 7.5 i 8 mEq/L). Ako je koncentracija iznad 10 mEq/L dolazi do proširenja QRS kompleksa i spajanja s T valom odnosno ventrikularne fibrilacije (SCOTT - MONCRIEF, C.J., 2015.).



Slika 8. Mikroardija kod psa s hipoadrenokorticismom (SCOTT - MONCRIEFF, C.J., 2015.)

Za potvrdu dijagnoze najčešće će se mjeriti koncentracije kortizola s obzirom da mjerenje koncentracije aldosterona nije toliko dostupno u laboratorijima. Jedan od testova koji se koristi je mjerenje bazalnih koncentracija kortizola gdje će koncentracije kortizola iznad 2  $\mu\text{g/dL}$  isključivati hipoadrenokorticismam te će test biti osobito koristan ako imamo životinje s kroničnim simptomima

bolesti. Zlatni standard u dijagnostici hipoadrenokorticisma je provođenje ACTH stimulacijskog testa koji podrazumijeva aplikaciju kosinotropina ili *tetracosactrina* i potom mjerenje koncentracije kortizola. Doza aplikacije navedenih sintetičkih pripravaka je 5 mg/kg te je potrebno uzeti uzorak krvi prije i 60 min nakon aplikacije (LATHAN i sur., 2008.). Granicom se smatra vrijednost od 2 µg/dL odnosno niže koncentracije u oba uzorka krvi smatraju se pozitivnim rezultatom iako u većini slučajeva vrijednosti su do 1 µg/dL. Diferencijalno dijagnostički u slučaju neadekvatnog odgovora potrebno je razlučiti aplikaciju glukokortikoida, terapiju miotitanom, trilostanom ili ketokonazolom, nepravilno skladištenje sintetičkim pripravaka, tehničke pogreške. Kod sekundarnog hipoadrenokorticisma ACTH stimulacijski test neće davati pouzdane rezultate uslijed adrenalne atrofije. Kako bi se razlikovao primarni od sekundarnog hipoadrenokorticisma potrebno je provoditi test kojim se mjere koncentracije endogenog ACTH što je bitno jer su psi s primarnim hipoadrenokorticismom u većem riziku od razvoja potpune adrenalne insuficijencije s posljedičnom potrebom za suplementacijom mineralokortikoida i glukokortikoida. Koncentracije više od laboratorijske granice upućuju na primarni hipoadrenokorticism, a one iste ili niže na sekundarni hipoadrenokorticism. Neki od testova koji se još koriste su i mjerenje omjera kortizola i ACTH hormona koji se koristi u dijagnostici primarnog hipoadrenokorticisma potom omjer aldosterona i renina, a potom i kortizol - kreatinin omjer međutim ti testovi nisu u širokoj primjeni (JAVADI i sur., 2006., GALAC i sur., 2009.).

Kod mačaka na hematološkom nalazu obično se nalazi blaga anemija, limfocitoza i eozinofilija dok na biokemijskom hiponatrijemija, hiperkalijemija, hipokloremija, azotemija te hiperfosfatemija s abnormalnim omjerom natrija i kalija. Također, uočena je smanjena specifična težina mokraća, manja od 1.030. Na RTG snimkama također su uočave mikrokardija. Diferencijalno dijagnostički potrebno je razlučiti gastrointestinalne i bubrežne bolesti, ascites, kroničnu aplikaciju glukokortikoida te limfom (BISSETT i sur., 2001., PARNELL i sur., 1999.).

Za potvrdu dijagnoze potrebno je provoditi ACTH stimulacijski test prilikom čega se aplicira sintetički ACTH *Cortrosyn* 125 mikrograma intramuskularno te se vadi krv prije davanja injekcije te 30 i 60 minuta nakon aplikacije. Rezultati testa se interpretiraju isto kao i kod pasa odnosno koncentracija kortizola prije aplikacije je niža ili normalna u odnosu na referentne vrijednosti, a nakon aplikacije vrijednosti su slične onima prije aplikacije i u pravilu niže od 2 mikrograma po decilitru. Također se može mjeriti i koncentracija endogenog ACTH pri čemu se očekuju

abnormalno povišene vrijednosti u slučaju dijagnoze hipoadrenokortizma (SCOTT - MONCRIEFF, 2015.).

### 2.3.3. Liječenje i prognoza hipoadrenokorticisma

Addisonova kriza je po život opasna komplikacija Addisonove bolesti i predstavlja hitno medicinsko stanje koje je potrebno tretirati kako bi se riješili problemi hiperkalijemija, hipovolemija i hipotenzije. Uz istovremeno tretiranje navedenih problema potrebno je napraviti i ACTH stimulacijski test radi potvrde dijagnoze pošto kada se jedanput krene s glukokortikoidnom terapijom test nije moguće raditi zbog nepouzdanih rezultati. Eventualno se može prekinuti liječenja na period od minimalno 2 tjedna, a potom napraviti sami test. Temeljni pristup podrazumijeva: tekućinsku terapiju odnosno boluse 0.9% otopine natrijeva klorida svakih 20 min 20-30 ml/kg, suplementacija glukokortikoida, npr. aplikacija deksametazona u dozi 3-10x većoj od normalne, suplementacija mineralokortikoida nakon potvrde dijagnoze, korekcija hiperkalijemije ako ne pomogne tekućinska terapija koja podrazumijeva primjenu 10% kalcijevog glukonata u dozi od 0.5 ml/kg, potom intravenska aplikacija dekstroze ili inzulina, u slučaju potrebe korekcije metaboličke acidoze može se koristiti natrijev bikarbonat (KINTZER i PETERSON, 1997.). U terapiji mogu se koristiti i drugi lijekovi na temelju simptoma, npr. uslijed jake anemije transfuzija, kod gastrointestinalnih patologija antiemetici ili za sprječavanje sekundarnih bakterijskih infekcija antibiotici.

Kao trajna terapija u liječenju hipoadrenokorticisma primjenjuju se glukokortikoidi i mineralokortikoidi kada je životinja inače zdrava. Kao suplementacija glukokortikoida koristi se najčešće prednizolon u početnoj dozi od 0.1 do 0.22 mg/kg/dan koja se postupno smanjuje kroz određeni period sve dok se ne dobi najmanja, ali djelotvorna doza. Za suplementaciju mineralokortikoida koristi se lijek dezoksikortikosteron pivalat u početnoj dozi od 2.2 mg/kg intramuskularno ili subkutano svakih 25 dana. Doza se može smanjivati za 10% mjesečno ako su koncentracije kalija i natrija u normalnim vrijednostima. Potrebno je raditi analizu elektrolita 15-tog i 25-tog dana po početnoj injekciji te se u pravilu injekciju davati jednom mjesečno nakon stabilizacije uz kontrolu svaka 3 mjeseca. Sljedeći lijek koji se koristi je fludrokortizon acetat i to kao oralna terapija u obliku tableta pri čemu je početna doza 0.02 mg/kg te se s vremenom ona povećava. Također, lijek u sebi ima i glukokortikoida stoga nije nužno potrebna njihova nadoknada. Ako koncentracije natrija i kalija nisu u normalnim vrijednostima ili ako se pojave simptomi hiperadrenokorticisma preporuča se zamijeniti terapiju s dezoksikortikosteron pivolatom. Još jedan lijek koji se koristi je hidrokortizon acetat s obzirom da je jeftiniji međutim

problem leži u tome da je omjer glukokortikoidne i mineralokortikoidne aktivnosti 1:1 stoga je potrebna dodatna terapija (SCOTT - MONCRIEFF, C.J., 2015.).

Ponekad životinje razviju sekundarni ili atipični hipoadrenokorticismam prilikom čega su elektroliti u fiziološkim granicama, dijagnoza se postavlja na temelju koncentracije endogenog ACTH te je s toga samo potrebna suplementacija glukokortikoida. Takve životinje su potom pod pažljivim nadzorom svaka 3 mjeseca te je potrebno i vlasnike educirati o simptomima kako bi se moglo pravovremeno reagirati u slučaju potrebe. Isto tako je bitno vlasnicima naglasiti važnost primjene glukokortikoida u periodima stresa (SCOTT - MONCRIEFF, C.J., 2015.).

Neki od mogućih uzroka nepravilne reakcije na terapiju su npr. neadekvatne doze mineralokortikoida, nepravilna dijagnoza, izostanak suplementacije glukokortikoida, neke druge bolesti npr. gljivične infekcije ili neoplazije (SCOTT - MONCRIEFF, C.J., 2015.).

Liječenje hipoadrenokorticismama kod mačaka slično je onom u pasa s time da mačke sporije reagiraju na terapiju stoga će često ostati s kliničkim simptomima letargije i depresije čak 3-5 dana nakon početka adekvatne terapije što u slučaju Addisonove krize podrazumijeva intenzivnu tekućinsku terapiju s 0.9% NaCl fiziološkom otopinom, suplementaciju glukokortikoida primjenom deksametazona u dozi od 0.1 do 2 mg/kg intravenski ili intramuskularno svakih 12h, Suplementaciju mineralokortikoida primjenom dezoksikortikosteron pivalata u dozi od 2.2 mg/kg intramuskularno svakih 25 dana nakon potvrde dijagnoze odnosno dobivanja rezultata ACTH stimulacijskog testa (SCOTT - MONCRIEFF, C.J., 2015.).

Dugoročna terapija hipoadrenokorticismama kod mačaka slična je onoj kod pasa s tom razlikom da je mačkama kompliciranije davati oralnu terapiju stoga je preporuka koristiti druge metode, tj. parenteralnu ili intramuskularnu uz redovnu kontrolu. Od lijekova također se koristi spomenuti dezoksikortikosteron pivalat te fludrokortizon acetat (0.05 do 0.10 mg dva puta dnevno) prilikom suplementacije mineralokortikoida odnosno prednizolon (početna doza 2.5 mg/kg uz postupnu redukciju do djelotvorne doze) kao lijek kojim se vrši nadoknada glukokortikoida (SCOTT - MONCRIEFF, C.J., 2015.).

### 3. Zaključci

1. Endokrinopatije su bolesti koje nastaju kao posljedica bolesti endokrinih žlijezda s nedostatnim ili prekomjernim lučenjem hormona.

2. Hiperadrenokorticizam se javlja u obliku Cushingove bolesti (ovisan o hipofizi) ili Cushingovog sindroma (neovisan o hipofizi) i predstavlja jednu od najčešćih endokrinopatija u pasa i mačaka. Hipoadrenokorticizam koji se naziva i Addisonova bolest javlja se rjeđe u obje vrste životinja.

3. Hiperadrenokorticizam je endokrinopatija kod koje dolazi do pojačanog lučenja hormona, prvenstveno glukokortikoida, u organizmu što je posljedica bolesti hipotalamusa ili hipofize, ili pak bolesti nadbubrežne žlijezde ili nastaje jatrogeno, dugotrajnom terapijom glukokortikoidima. Posljedice povećane koncentracije kortizola, kao glavnog predstavnika glukokortikoida, manifestirati će se najčešće kliničkim simptomima poliurije, polidipsije, polifagije, distenzije abdomena, alopecije, dahtanja te slabosti muskulature. Od dijagnostičkih pretraga najčešće će se provoditi hematološke i biokemijske pretrage, rendgenološka i ultrazvučna pretraga, a potom i neke specifičnije pretrage: omjer kortizola i kreatinina, ACTH stimulacijski test, "low-dose" deksametazon test te mjerenje koncentracije endogenog ACTH. Nakon dobivanja konačne dijagnoze potrebno je započeti s liječenjem koje ovisi o lokalizaciji patološkog procesa. Kirurški načini liječenja podrazumijeva hipofizektomiju ili adrenaletomiju dok se u medikamentoznom liječenju koriste trilostan, mitotan, ketokonazol i neki drugi lijekovi. Prognoza kod oboljelih životinja je u pravilu odlična u slučaju dobre reakcije na primjenjenu terapiju, dolazi do produženja životnog vijeka i kvalitete života, ali je terapija cjeloživotna i zahtjeva stalni veterinarski nadzor.

4. Hipoadrenokorticizam je endokrinopatija uzrokovana smanjenjem koncentracije mineralokortikoida i glukokortikoida u organizmu. Može biti primarni i sekundarni. Primarni je posljedica patološkog procesa na nadbubrežnoj žlijezdi kao što je upala ili neki drugi patološki proces. Sekundarni se javlja kao posljedica bolesti hipofize i hipotalamusa. Klinički će se to stanje manifestirati nespecifičnim simptomima rekurentnih epizoda gastrointestinalnih simptoma, letargijom, povraćanjem, proljevom koji se u pravilu poboljšavaju po simptomatskoj terapiji osim ako životinja ne dođe u stanju tako zvane Addisonove krize, kada dominiraju simptomi hipovolemičnog šoka, te poremećaji rada srca uslijed hiperkalemije. Dijagnostika ponovno

podrazumijeva hematološke i biokemijske pretrage, slikovnu dijagnostiku, a potom ACTH stimulacijski test koji predstavlja zlatni standard dijagnostike i mjerenje koncentracije endogenog ACTH. Liječenje se sastoji od suplementacije glukokortikoida, najčešće primjenom prednizolona odnosno mineralokortikoida primjenom dezoksikortikosteron pivalat i fludrokortizon acetata. Prognoza je također odlična ako životinja dobro reagira na terapiju, međutim potreban je stalni veterinarski nadzor i veterinarske kontrole.

#### 4. Literatura

1. ADAMANTOS, S., A. BOAG (2008.): Total and ionised calcium concentrations in dogs with hypoadrenocorticism. *Vet. Rec.*, 163(1), 25-26.
2. ASPINALL, V., M. CAPELLO (2020.): Endocrine system. In: Aspinall, V., M. Capello, Introduction to animal and veterinary anatomy and physiology, 4th edition, Oxfordshire, UK: CAB International, pp. 77-79.
3. AURIEMMA, E., P.Y. BARTHEZ, R.H. VAN DER VLUGT-MEIJER, G. VOORHOUT, B.P. MEIJ (2009.): Computed tomography and low-field magnetic resonance imaging of the pituitary gland in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism: 11 cases (2001-2003). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 235(4), 409-414.
4. BEHREND, N. E. (2015.): Canine hyperadrenocorticism. In: Feldman, E.C., R. Nelson, C. Reusch, Canine and Feline Endocrinology, 4th edition, Riverport Lane, St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders, pp. 377-451.
5. BENNAIM, M., R.E. SHIEL, C.T. MOONEY (2009.): Diagnosis of spontaneous hyperadrenocorticism in dogs. Part I: Pathophysiology, aetiology, clinical and clinicopathological features. *Vet. J.*, 252:105342, 1-8.
6. BISSETT, S.A., M. LAMB, C.R. WARD (2001.): Hyponatremia and hyperkalemia associated with peritoneal effusion in four cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 218(10), 1590-1592.
7. BLOIS, L.S., I. CARON, C. MITCHELL (2009.): Diagnosis and outcome of a dog with iatrogenic hyperadrenocorticism and secondary pulmonary mineralization. *Can. Vet. J.*, 50(4), 397-400.
8. BRAUND, K.G., A.R. DILLON, R.L. MIKEAL, J.R. AUGUST (1980.): Subclinical myopathy associated with hyperadrenocorticism in the dog. *Vet. Patho.*, 17(2), 134-148.
9. EMMS, S.G., J.A. WORTMAN, D.E. JOHNSTON, M.H. GOLDSCHMIDT (1986.): Evaluation of canine hyperadrenocorticism, using computed tomography. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 189(4), 432-439.



10. FELDMAN, E.C. (2015.): Hyperadrenocorticism in Cats. In: Feldman, E.C., R. Nelson, C. Reusch, Canine and Feline Endocrinology, 4th edition, Riverport Lane, St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders, pp. 452-484.
11. FELDMAN, E.C., D.S. BRUYETTE, R.W. NELSON, T.B. FARVER (1990.): Plasma cortisol response to ketoconazole administration in dogs with hyperadrenocorticism. J. Am. Vet. Med. Assoc., 197(1), 71-78.
12. FELDMAN, E.C., R.W. NELSON, M.S. FELDMAN (1996.): Use of low- and high-dose dexamethasone tests for distinguishing pituitary-dependent from adrenal tumor hyperadrenocorticism in dogs. J. Am. Vet. Med. Assoc., 209(4), 772-775.
13. FRANK, L.A., R.C. DENOVO, A.C. KRAJE, J.W. OLIVER (2000.): Cortisol concentrations following stimulation of healthy and adrenopathic dogs with two doses of tetracosactrin. J. Small Anim. Practice, 41(7), 308–311.
14. GALAC, S., J.J.C.W.M. BUIJTELS, H.S. KOOISTRA (2009.): Urinary corticoid: creatinine ratios in dogs with pituitary-dependent hypercortisolism during trilostane treatment. J. Vet. Intern. Med. , 23(6), 1214-1219.
15. GALAC, S., V.J. KARS, G. VOORHOUT, J.A. MOL, H.S. KOOSITRA (2008.): ACTH-independent hyperadrenocorticism due to food-dependent hypercortisolemia in a dog: a case report. Vet. J., 177(1), 141-143.
16. GALAC, S., H.S. KOOSITRA, G. VOORHOUT, T.S.G.A.M. VAN DEN INGH, J.A. MOL, G. VAN DEN BERG, B.P. MEIJ (2005.): Hyperadrenocorticism in a dog due to ectopic secretion of adrenocorticotrophic hormone. Domest. Anim. Endocrinol., 28(3), 338-348.
17. GIUDICE, E., F. MACRI, C. CRINO, F. VIGANO, S. DI PIETRO (2016.): Hypoadrenocorticism in a young dwarf cat case report. Veterinarski arhiv, 86(4), 591-600.
18. GOOSSENS, M. M. C., H.P. MEYER, G. VOORHOUT, E.P.M. SPRANG (1995.): Urinary excretions of glucocorticoids in the diagnosis of hyperadrenocorticism in cats. Domest. Anim. Endocrinol., 12(4), 355-362.
19. GRECO, D.S. (2007.): Hypoadrenocorticism in Small Animals. Clin. Tech. Small Anim. Pract., 22(1), 32-35.

20. HOERAUF, A., C. REUSCH (1999.): Ultrasonographic evaluation of adrenal glands in six dogs with hypoadrenocorticism. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 35(3), 214-218.
21. JAVADI, S., S. GALAC, P. BOER, J.H. ROBBEN, E. TESKE, H.S KOOISTRA (2006.): Aldosterone-to-renin and cortisol-to-adrenocorticotrophic hormone ratios in healthy dogs and dogs with primary hypoadrenocorticism. *J. Vet. Intern. Med.*, 20(3), 556-561.
22. JURKIĆ KRSTESKA, G., I. ŠMIT, M. LIPAR, K. ŠIMONJI, LJ. BEDRICA, LJ. FUČKALA, T. KARADJOLE (2018.): Dijagnostika i liječenje hiperadrenokortizma u pasa. *Veterinarska stanica*, 49(4), 1-14.
23. KEMPPAINEN, R.J., N.E. BEHREND (1997.): Adrenal physiology. *Vet. Clinic. North Am. Small Anim. Pract.*, 27(2), 173-186.
24. KEMPPAINEN, R.J., J.L. SARTIN (1984.): Evidence for episodic but not circadian activity in plasma concentrations of adrenocorticotrophin, cortisol and thyroxine in dogs. *J. Endocrinol.*, 103(2), 219-226.
25. KINTZER, P.P., M.E. PETERSON (1997.): Primary and secondary canine hypoadrenocorticism. *Vet. Clin. North Am. Small. Anim. Pract.*, 27(2), 349-357.
26. KLEIN, S., M. PETERSON (2010.): Canine hypoadrenocorticism: Part I. *Can. Vet. J.*, 51(1), 63-69.
27. LATHAN, P., G.E. MOORE, S. ZAMBON, C.J. SCOTT-MONCRIEFF (2008.): Use of a Low-Dose ACTH Stimulation Test for Diagnosis of Hypoadrenocorticism in Dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, 22(4), 1070-1073.
28. MEDINGER, T.L., D.A. WILLIAMS, D.S. BRUYETTE (1993.): Severe gastrointestinal tract hemorrhage in three dogs with hypoadrenocorticism. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 202(11), 1869-1872.
29. MEIJ, B.P., J.A. MOL, M.M. BEVERS, A. RIJNBEEK(1997.): Alterations in anterior pituitary function of dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J. Endocrinol.*, 154(3), 505-512.

30. MUELLER, C., N. SIEBER-RUCKSTUHL, M. WENGER, B. BASER-HOTZ, C.E. RESUSCH (2006.): Low-dose dexamethasone test with "inverse" results: a possible new pattern of cortisol response. *Vet. Rec.*, 159(15), 489-491.
31. PARNELL, N.K., L.L. POWELL, A.E. HOHENHAUS, A.K. PATNAIK, M.E. PETERSON (1999.): Hypoadrenocorticism as the primary manifestation of lymphoma in two cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 214(8), 1208-1211.
32. PAGANI, E., M. TURSI, C. LORENZI, A. TARDUCCI, B. BRUNO, E.C.B. MONDINO, R. ZANATTA (2016.): Ultrasonographic features of adrenal gland lesions in dogs can aid in diagnosis. *BMC Vet. Res.*, 267, 1-9.
33. PETERSON, M.E., P.P. KINTZER, P.H. KASS (1996.): Pretreatment clinical and laboratory findings in dogs with hypoadrenocorticism: 225 cases (1979-1993). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 208(1), 85-91.
34. REUSCH, C.E., N. SIEBER - RUCKSTUHL, H. WENGER, H. LUTZ, A. PERREN, A., POSPISCHIL (2007.): Histological evaluation of the adrenal glands of seven dogs with hyperadrenocorticism treated with trilostane. *Vet. Rec.*, 160(7), 219-224.
35. SCHWARTZ, P., J.R. KOVAK, A. KOPROWSKI, L.L. LUDWIG, S. MONETTE, P.J. BERGMAN (2008.): Evaluation of prognostic factors in the surgical treatment of adrenal gland tumors in dogs: 41 cases (1999-2005). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 232(1), 77-84.
36. SCOTT - MONCRIEFF, C.J. (2015.): Hypoadrenocorticism. In: Feldman, E.C., R. Nelson, C. Reusch, *Canine and Feline Endocrinology*, 4th edition, Riverport Lane, St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders, pp. 485-520.
37. SJAASTAD, V., O. SAND, K. HOVE (2010.): Endocrine system. In: *Physiology of domestic animals*, Sjaastad, V., O. Sand, K. Hove, 2nd edition, Scandinavian Veterinary Press, Oslo, pp. 243-252.
38. SMITH, M.C., E.C. FELDMAN (1987.): Plasma endogenous ACTH concentrations and plasma cortisol responses to synthetic ACTH and dexamethasone sodium phosphate in healthy cats. *Am. J. Vet. Res.*, 48(12), 1719-1724.

39. WHITTEMORE, J.C., C.A. PRESTON, A.E. KYLES, E.M. HARDIE, E.C. FELDMAN (2001.): Nontraumatic rupture of an adrenal gland tumor causing intra-abdominal or retroperitoneal hemorrhage in four dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 219(3), 329-333.
40. WILLARD, M.D., W.D. SCHALL, D.E. MCCAWE, R.F. NACHREINER (1982.): Canine hypoadrenocorticism: report of 37 cases and review of 39 previously reported cases. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 180(1), 59-62.
41. YASUSHI, H. (2020.): Transsphenoidal Surgery in Canines: Safety, Efficacy and Patient Selection. *Vet. Med. (Auckl.)*, 11, 1–14.
42. ZUR, G., D.W. STEPHEN (2011.): Hyperadrenocorticism in 10 dogs with skin lesions as the only presenting clinical signs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 47(6), 419-427.

## 5. Sažetak

### **Patofiziologija hiperadrenokorticisma i hipoadrenokorticisma u pasa i mačaka**

**Petra Telebar**

Patofiziologija hiperadrenokorticisma i hipoadrenokorticisma u pasa i mačaka temeljna je za razumijevanje nastanka, kliničke slike, dijagnostike i liječenja navedenih bolesti. Obje bolesti nastaju kao posljedica neadekvatne funkcije nadbubrežne žlijezde ili pak hipofize ili hipotalamusa. Budući da je riječ o najčešćim endokrinopatijama pasa i mačaka, svaki liječnik veterinarske medicine trebao bi prepoznati simptome kako bi se bolest mogla što prije dijagnosticirati i početi terapijati. Klinički znakovi hiperadrenokorticismam uzrokovani su povišenim koncentracijama glukokortikoida u organizmu, a hipoadrenokorticismam smanjenim koncentracijama mineralokortikoida i glukokortikoida. Najopasnija komplikacija hipoadrenokorticismam, Addisonova kriza predstavlja po život opasno i urgentno medicinsko stanje čiji ishod ovisi o pravovremenoj terapiji da bi se prevenirala smrt uslijed hipovolemijskog šoka ili nepravilnog rada srca. Pravovremeno postavljena dijagnoza i adekvatna terapija mogu znatno poboljšati kvalitetu i dužinu života pacijenata, jer je u tom slučaju prognoza obje bolesti dobra.

**Ključne riječi:** nadbubrežna žlijezda, hiperadrenokorticismam, hipoadrenokorticismam, psi, mačke

## 6. Summary

### **Pathophysiology of hyperadrenocorticism and hypoadrenocorticism in dogs and cats**

**Petra Telebar**

Pathophysiology of hyperadrenocorticism and hypoadrenocorticism in dogs and cats is an important part of understanding etiology, clinical signs, diagnostics and treatment. Both illnesses depend on nonfunctional adrenal gland, hypophysis or hypothalamus. The two illnesses present the most important endocrinopathies so it is very important for the doctor of the veterinary medicine to acknowledge the clinical signs, diagnose the illnesses and start with the treatment. Clinical signs of the hyperadrenocorticism manifest as a result of the high concentrations of the glucocorticoids. Clinical signs of the hypoadrenocorticism are a consequence of the low concentrations of the mineralocorticoids and glucocorticoids. The most dangerous complication of the hypoadrenocorticism is called Addison crisis and represents life-threatening emergency and it is critically important to give therapy to prevent hypovolemic shock or irregular heart rate. It is important to give the correct diagnosis and start with the treatment as soon as possible since in that case the prognosis for both illnesses is excellent.

**Key words:** adrenal gland, hyperadrenocorticism, hypoadrenocorticism, dogs, cats

## 7. Životopis

Rođena sam 4.7.1998. u Varaždinu, u Republici Hrvatskoj. Završila sam Osnovnu školu Petrijanec i Prvu gimnaziju Varaždin, smjer Opća gimnazija. Veterinarski fakultet upisala sam akademske godine 2017./2018. te ga kao redovan student pohađam i danas na smjeru “Kućni ljubimci”.